ITEM 027 : RISQUE FŒTAL – MÉDICAMENT

Attention : parties rang C du collège de gynéco mentionnées rang B sur fiche LiSA

- Classification des médicaments (peu de médicaments bien étudiés, extrapolation d'études sur animaux/registres) : **contre-indiqué pendant la grossesse**, **déconseillé**, **à éviter par prudence**, **utilisation envisageable** ou **utilisation possible.**
- Avant d'arrêter un traitement : évaluer le rapport bénéfice/risque ± consultation spécialisée si besoin.
- La plupart des médicaments passent la barrière placentaire, conséquences variables selon l'âge gestationnel à l'exposition.
- Éviter l'automédication+++.

RISQUE	- **0 à J10** post-conceptionnelle (entre fécondation et implantation) : loi du « tout ou rien » ➝ avortement spontané. - **4 à 10 SA** = organogenèse : **embryopathie** ➝ risque tératogène maximal (cause de moins de 5 % des malformations). - **> 10 SA** = période fœtale : **fœtopathie** = atteinte du développement et de la maturation fœtale (foetotoxicité). - Exposition survenue en fin de grossesse ou pendant l'accouchement : **effets néonataux.**	
SITUATIONS	Démarche préventive	= **Consultation préconceptionnelle** si pathologie chronique : nécessite de prise du traitement ➝ choisir le traitement maternel le moins nocif pour le fœtus sans sous-traiter la mère. - Recherche d'interactions possibles, aide des services régionaux de pharmacovigilance, avis spécialisé. - Si traitement au long cours : programmer la grossesse, préférer le traitement le moins tératogène. - Surveillance orientée de la mère et de l'enfant.
	Démarche prospective	= Découverte de grossesse : prise de traitement par une patiente ne se sachant pas enceinte ➝ évaluer le risque pour l'enfant & pour la maman (risque si arrêt du traitement ?) : éviter un arrêt brutal !! - Selon l'âge gestationnel au moment de l'exposition (1°T ?), l'indication, la durée et la posologie. - Analyse des données pharmacologiques, embryologiques et épidémiologiques du médicament. ➝ Peu de médicaments sont à l'origine d'une décision d'IMG : discussion CPDPN et avec le couple.
	Démarche rétrospective	= Découverte anté- ou néonatale d'une malformation avec notion de prise médicamenteuse pendant la grossesse ➝ rechercher la possibilité d'un lien entre l'exposition in utero et la pathologie de l'enfant. - Compte rendu détaillé et spécialisé du déroulement de la grossesse, de la malformation/pathologie. - Recherche une cause non médicamenteuse (conseil génétique) : 2-3 % de malformations spontanées dans la population générale (<5 % de cause médicamenteuse). - **Notifier le cas à un centre de pharmacovigilance** (remonte à l'ANSM), **avis du CRAT.**
TÉRATOGÈNE	**Isotrétinoïne** Roaccutane® **Acitrétine** Soriatane®	= **Dérivés de vitamine A** : indiqué dans l'acné sévère (isotrétinoïne) ou le psoriasis sévère (acitrétine). - Effet tératogène majeur : **SNC, oreille externe, cœur, squelette.** - Prescription sous **contraception orale exclusive**, avec remise d'un carnet de suivi, après **dosage des hCG** régulière. - **Grossesse contre-indiquée jusqu'à 2 ans** après la fin du traitement. - En cas de grossesse : **CPDPN** pour discuter une **IMG** (suivi échographique difficile).
	Anti-épileptique	= **Carbamazépine** et **valproate de sodium (Dépakine)** : [*à remplacer par un TTT par Lamotrigine*]. - Risque d'**anomalie de fermeture du tube neural** (1-2 %) : **spina bifida** (OR = 19)/**myélo-méningocèle**, **CIV** (OR 4), **CIA** (OR 9), **atrésie de l'artère pulmonaire** (OR 29), **hypoplasie du VG** (OR 18), **fente palatine, atrésie anorectale, hypospade, polydactylie préaxiale.** + Sous valproate (en +des malformations/tb du neurodéveloppement) : **hémorragie néonatale** par **thrombopénie ou baisse de l'activité plaquettaire, du fibrinogène et des facteurs de coagulation.** - Prévention : **supplémentation renforcée en acide folique** à 5 mg/j (peu efficace). - En cas de grossesse : consultation préconceptionnelle + avis neuro, suivi en CPDPN si exposition : • **Echographie spécialisée** à la recherche d'anomalie (dont échocardiographie). • **Dosage de l'αFP** (dépistage de la T21 au 2°T p.ex) : ↗ si anomalie de fermeture du tube neural.
	Lithium Théralite®	- Risque de **malformation cardiaque** (4-8 %) : **canal artériel**, **CIV.** - En cas de grossesse : **suivi en CPDPN**, **échocardiographie fœtale.**
	AVK (Warfarine)	- ***Warfarin fetal syndrom*** au 1er trimestre (4-6 %) : **dysmorphie faciale** (hypoplasie nasale, OPN courts ou absents, des dernières phalanges), **calcifications osseuses prématurées.** - **Anomalie cérébrale** au 2-3e trimestre (2 %) : **microcéphalie**, **hydrocéphalie**, **atrophie optique.** - Si grossesse : **écho** et **IRM cérébrale fœtale** à la recherche d'anomalies, pas d'IMG systématique. ➝ Relai par HBPM si grossesse (l'héparine ne franchit pas la barrière placentaire, inocuité++).
	Misoprostol Gymiso®, Misoone®	Analogue de la prostaglandine (PGE1) : mauvaise vascularisation fœtale par induction de contractions. - **Syndrome de Moebius** au 1er trimestre (par induction CU au 1°T) : **paralyse centrale des 6e et 7e paires crâniennes, rétrognathie, trismus, anomalies distales des membres.** - **Mort fœtale in utero** au 3e trimestre. - En cas de grossesse : **échographie** à la recherche d'anomalies, **surveillance en CPDPN.**
	Méthotrexate	- Risque important d'**arrêt de grossesse.** - **Craniosténose**, **dysmorphie faciale**, **RCIU**, **cardiopathies congénitales, fausse couche.**
	Myco-phénolate Cellcept®	- **Fausse couche spontanée** (50 %). - **Malformation de l'oreille externe**, **fente labio-palatine**, **fente narinaire**, **micrognathie.** - En cas de grossesse : adaptation rapide du traitement ou changement préconceptionnel si possible.

FŒTOPATHIE	**Anti-thyroïdien de synthèse**	= **Carbimazole** (Néomercazole®), **propylthiouracile PTU** (Propylex®). - **Aplasie du cuir chevelu**, **atrésie des choanes**, **fistule œso-trachéale**, **dysmorphie faciale**, **atteinte de la paroi abdominale** (**omphalocèle**, **gastroschisis**), goitre (dû au PTU/à un Basedow : Ac TRAK). - En cas de grossesse : suivi de la fonction thyroïdienne maternelle++ (TSH, T3/T4) • **Risque malformatif** sous carbimazole : remplacé par le PTU au 1er trimestre. • **Risque hépatique sous PTU** : remplacé par carbimazole au 2e et 3e trimestres. • **Surveillance thyroïdienne fœtale** (surtout si TRAK+).
	Anti-rétroviral	= **Ribavirine, éfavirenz** : - **Tératogène** chez l'animal (dose-dépendante) : **malformation faciale, des membres, digestive**, **osseuse** + Risque d'**anomalie de fermeture du tube neural** (0,07 %). - En cas de grossesse : traitement à éviter au 1er trimestre, suivi au CPDPN.
	IEC ARA2	- **Atteinte rénale fœtale** : **oligoanurie** (**oligoamnios**), **insuffisance rénale** à la naissance. - **Anomalie de la voûte du crâne** décrite pour les IEC. - En cas de grossesse : contre-indiqué ➔ relai par un autre antihypertenseur. - CI losartan aux 2e et 3e trimestres.
	AINS	= **Aspirine, ibuprofène, inhibiteur de Cox2** (activité antiprostaglandine + antagrégante plaquettaire) : - Risques : • **Mort fœtale in utero.** • **Fermeture prématurée du canal artériel** : **HTAP, IVD, détresse respiratoire néonatale.** • **Insuffisance rénale fœtale** avec **oligoanurie** et **oligoamnios**. • **Risque hémorragique néonatal.** - Contre-indication absolue après le 6e mois de grossesse (éviter l'automédication). - En cas de grossesse : **échocardiographie fœtale** et **surveillance de quantité de liquide amniotique** si prise > 24 SA (sauf **aspirine à dose antiagrégante** 100 mg/j : jusqu'à **36 SA** si atcd de prééclampsie). ➔ Si besoin d'antalgiques pendant la grossesse = utiliser paracétamol, morphine…
	Inducteur enzymatique	= **Rifampicine** (Rifadine®), **phénobarbital** (Gardénal®), **phénytoïne**, **carbamazépine** (Tégrétol®) : - Déficit en vitamine K : **syndrome hémorragique** pendant le travail et J1 du nouveau-né. - Déficit en vitamine D : **anomalies du bilan phosphocalciques.** - Chez la mère : . **Vitamine K** : 10-20 mg/j, voie orale le dernier mois de la grossesse. . **Vitamine D** : 1000-1500 UI/j le dernier trimestre. - Chez le nouveau-né : **vitamine K1** dès la naissance.
RISQUE NÉONATAL	**Psychotrope**	= Classe : . **Neuroleptique : phénothiazines : cyamémazine** (Tercian®), **chlorpromazine** (Largactil®). . **Antidépresseur imipraminique** : **clomipramine** (Anafranil®). . **Antidépresseur ISRS** : **fluoxétine**, **paroxétine**, **citalopram.** . **Benzodiazépine** : **diazépam, nordazépam.** - **Détresse respiratoire** dès la naissance : polypnée, acidose, respiration irrégulière, RP normale. - Risque de **syndrome de sevrage néonatal** ou de **syndrome sérotoninergique** : trémulations, hypertonie, troubles alimentaires, agitation, troubles respiratoires, pleurs, troubles du sommeil. - **Hypotonie axiale, troubles de succion, mauvaise courbe pondérale.** - **Syndrome extrapyramidal :** hypertonie, mouvements anormaux, opisthotonos. - **Signes atropiniques** : tachycardie, distension vésicale, agitation, troubles digestifs (retard à l'émission du méconium, voire iléus paralytique). - À posologie maternelle élevée : **syndrome du petit colon gauche**, **entérocolite nécrosante.** ➔ Ne pas arrêter brutalement en cours de grossesse : risque de syndrome de sevrage. ➔ Durée des signes d'imprégnation variable : jusqu'à 3 semaines pour les médicaments à élimination lente (nordazépam), privilégier les médicaments à ½ vie courte.
	β-bloquants	- Risque néonatal : **hypoglycémie, bradycardie, insuffisance cardiaque aiguë**, rares RCIU (TTT long). - Surveillance du nouveau-né pendant 3 à 5 jours : **rythme cardiaque, glycémie.**
AUTRES	**Antibiotiques**	À éviter : - **Tétracycline** : **coloration jaune des dents.** - **Aminoside** : **ototoxicité** (atteinte cochléovestibulaire). - **Quinolone** : **atteinte ostéoarticulaire.** - **Sulfamide** : **hémolyse, ictère nucléaire** si prise en fin de grossesse.
	Vaccins	- **Vaccins vivant-atténués contre-indiqués** : BCG, rougeole/oreillons/rubéole (ROR), rotavirus, antipoliomyélitique par souche vivante (voie orale), varicelle (fièvre jaune : autorisé si besoin++). - Vaccin avec risque de réaction vaccinale importante : **diphtérie.** - Innocuité non prouvée : **choléra**, **typhoïde** (sauf voyage en zone à risque). - Vaccins **possible qqsoit le terme :** tétanos, diphtérie (valence réduite), VHA/VHB, méningocoque, pneumocoque, + fièvre jaune possible si voyage en zone endémique non-reportable. - **Grippe** : recommandé à tout trimestre, ++si à risque (diabétique, obèse) et au 2°/3°T. - **Coqueluche** : recommandée au 2° trimestre depuis peu. - **Vaccins à réaliser en postpartum**++ (si non-immunisée) : rubéole, varicelle.